

LA CUTI-RÉACTION DIPHTÉRIQUE DE REH

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 19 Juillet 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

M^{lle} GUIDEVAUX Madeleine-Julie-Philomène-Laure

Née le 8 Février 1911, à Levier (Doubs)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CAUSSADE, professeur	Président
PARISOT, professeur.....	Juges
MELNOTTE, agrégé	
KISSEL, agrégé	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE NANCÉIENNE, 15, RUE GUSTAVE-SIMON

1939

LA CUTI-RÉACTION DIPHTÉRIQUE DE REH

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 19 Juillet 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

M^{lle} GUIDEVAUX Madeleine-Julie Philomène-Laure

Née le 8 Février 1911, à Levier (Doubs)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

}	MM. CAUSSADE, professeur	<i>Président</i>
	PARISOT, professeur.....	} <i>Juges</i>
	MELNOTTE, agrégé	
	KISSEL, agrégé	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE NANCÉIENNE, 15, RUE GUSTAVE-SIMON

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. L. SPILLMANN, C $\star$, I Q.

Professeur honoraire : M. WEISS, O $\star$, I Q;

BOUIN, O $\star$, I Q; ANCEL, $\star$, I Q; GARNIER, $\star$, I Q;

DUFOUR, $\star$, I Q; HOCHÉ, O $\star$, I Q; FROELICH, $\star$, I Q;

LAMBERT, $\star$, I Q; JACQUES, $\star$, I Q; ANDRÉ, O $\star$, I Q.

Professeurs

Clinique des mal. syph. et cutanées.....	M. L. SPILLMANN, C $\star$, I Q.
Clinique obstétricale et Accouchem.....	M. A. FRUHNHOLZ, O $\star$, I Q.
Histologie	M. R. COLLIN, O $\star$, I Q.
Anatomie descriptive.....	M. L. LUCIEN, O $\star$, I Q.
Clinique médicale.....	M. L. RICHON, $\star$, I Q.
Chimie médicale.....	M. H. ROBERT, $\star$, I Q.
Clinique médicale.....	M. M. PERRIN, $\star$, I Q.
Hygiène et médecine sociales.....	M. J. PARISOT, C $\star$, I Q, C. S. P..
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I Q.
Clinique ophtalmologique.....	M. P. JEANDELIZE, $\star$, I Q.
Physiologie	M. SANTENOISE, $\star$, $\star$, $\star$, A Q.
Clinique des maladies des enfants.....	M. L. CAUSSADE, $\star$, I Q.
Bactériologie et parasitologie méd.....	M. DE LAVERGNE, O $\star$, I Q.
Pathologie générale et méd. expér.....	M. SIMONIN, I Q.
Clinique gynécologique	M. BINET, $\star$, I Q.
Pathologie chirurgicale.....	M. BARTHÉLEMY, $\star$, I Q.
Anatomie pathologique.....	M. WATRIN, $\star$, I Q.
Hydrologie	M. L. MERKLEN, $\star$, I Q.
Médecine légale	M. MUTEL, $\star$, I Q.
Thérapeutique	M. DROUET, I Q.
Professeurs sans chaire.....	{ M. L. JOB $\star$, I Q.
	{ M. G. LAMY, $\star$, I Q.

Chargés de cours complémentaires :

Clinique des maladies tuberculeuses.....	{ M. P. SIMONIN, I Q, prof.
Thérapeutique chirurg. et tech. opér.....	{ M. ABEL, $\star$, I Q, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses.....	M. GUILLEMIN, $\star$, I Q, C. S. P., agrégé.
Clinique des vieillards.....	M. DE LAVERGNE, O $\star$, I Q, prof.
Médecine opératoire.....	M. DROUET, I Q, professeur.
Electrothérapie et radiologie.....	M. BARTHÉLEMY, $\star$, I Q, professeur
Accouchements (cours théorique).....	M. LAMY, $\star$, I Q, C. S. P. sans ch. ire.
Obstétrique	M. JOB, $\star$, I Q, professeur sans chaire.
Clinique et propédeutique chirurg.....	M. VERMELIN, $\star$, I Q, agrégé.
Clinique et propédeut. chir. infantile.....	M. CHALNOT, agrégé.
Clinique propédeutique médicale.....	M. BODART, A Q, agrégé.
Pathologie interne	M. KISSEL, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. ABEL, $\star$, I Q, agrégé.
Education physique (1).....	M. HAMEL, $\star$, docteur.
Clinique neurologique (1).....	M. L. MERKLEN, $\star$, I Q, professeur.
Clinique O.-R.-L.....	M. MICHON, Q, docteur.
Parasitologie	M. ACUBRIOT, Q, docteur
	M. DOMBRAY, Q, docteur

Agrégés en exercice :

MM. FLORENTIN, A Q.
BODART, A Q.
CHALNOT.

MM. WOLFF, A Q.
MELNOTTE, O $\star$.
VERMELIN, $\star$, I Q.

MM. GUILLEMIN, $\star$, I Q, C.S.P.
ABEL, $\star$, I Q.
KISSEL.

Agrégés libres :

MM. G. GROSS, $\star$, I Q; S. RÉMY, I Q; BUSQUET, I Q;
M. E. TRIBOLET, I Q, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MES PARENTS

Trop faible témoignage de ma
vive reconnaissance et de ma pro-
fonde affection.

A MA SŒUR

Affectueuse tendresse.

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CAUSSADE
Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique Médicale Infantile
Médecin-Chef de l'Hospice J.-B. Thiéry

Hommage de notre vive gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse dont il nous a inspiré le sujet.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur PARISOT
Commandeur de la Légion d'Honneur
Professeur d'Hygiène et de Médecine Sociale
Directeur de l'Institut Régional d'Hygiène
Président du Comité d'Hygiène de la Société des Nations
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Membre du Conseil Supérieur d'Hygiène de France

Monsieur le Professeur Agrégé MELNOTTE
Officier de la Légion d'Honneur
Professeur Agrégé d'Hygiène
Sous-Directeur de l'Institut Régional d'Hygiène
Médecin Lieutenant-Colonel des Hôpitaux Militaires

Qui a guidé nos travaux de ses précieux conseils, témoignage de nos très vifs remerciements.

Monsieur le Professeur Agrégé KISSEL
Chargé de Cours de Propédeutique Médicale

A Monsieur le Docteur VERAÏN

Médecin-Chef des Laboratoires des Hôpitaux de Nancy

A NOS MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BESANÇON

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la Société.

ERRATA

Page 45: *lire* « réaction de Schick positive, témoin de la cuti-réaction », au lieu de « réaction de Schick positive témoin de la cuti-réaction ».

Page 52: *lire* après la 27^e ligne: « Nous avons alors prélevé, chez ces enfants, du sang qui a été adressé à l'Institut Pasteur, grâce à l'obligeance de M. le Professeur agrégé MELNOTTE, pour le dosage de l'antitoxine du sérum ».

Page 53: Ne pas lire le dernier alinéa qui doit être intercalé dans la page 52, après la 27^e ligne.

LA CUTI-RÉACTION DIPHTÉRIQUE DE REH



Introduction

Depuis longtemps, les médecins se sont efforcés de découvrir par la clinique ou le laboratoire si un individu était réceptif à la diphtérie ou au contraire était immunisé vis-à-vis d'elle. C'est ainsi que l'on a tenté de rechercher et de doser dans le sang l'antitoxine du sérum. Deux procédés ont été employés, celui de Römer et celui de Ramon.

La *technique de Römer* consiste à déterminer le nombre d'unités antitoxiques (1) d'un sérum humain, alors que l'on suppose avoir affaire à de petites quantités d'antitoxines. On emploie une toxine diphtérique étalon stable et un sérum antidiphtérique étalon en solution glycinée: un centimètre cube de la dilution de sérum renferme 1/10 de centimètre cube d'unité antitoxique. Au préalable on aura recherché quelle dose de toxine étalon sera neutralisée par 1/10 d'unité antitoxique, c'est-à-dire par un centimètre cube de la solution de sérum antidiphtérique. On préparera des quantités progressives de toxine de 1/10 à 1/100 de cc. que l'on mélangera chaque fois à un centimètre cube de la dilution de sérum étalon. Ces mélanges (toxine + sérum anti.) sont placés 2 heures à l'étuve à 37° et 22 heures à la glacière. On prélève 1/10 de cc. de chacun de ces mélanges et on en fait des injections intradermiques à une série de cobayes. La lecture est faite deux et cinq jours plus tard. Lorsque la toxine est presque entièrement neutralisée, en général lorsque on a mélangé 1 centimètre cube de sérum à 1/50 de cc. de toxine, la réaction est pour ainsi dire nulle : il n'existe qu'un léger œdème au

(1) L'unité antitoxique est la quantité de sérum nécessaire pour neutraliser 100 unités toxiques.

niveau du lieu d'injection. Pour obtenir des lésions locales plus importantes, escarre par exemple, il faut employer une dose de toxine plus élevée, le plus souvent 1/25 cc.

Cet étalonnage préliminaire étant effectué, on peut à ce moment doser les unités antitoxiques du sérum à examiner. On ajoute à 1/25 de toxine, 1 centimètre cube de sérum : ce mélange permet de pratiquer des injections intra dermiques chez le cobaye.

S'il n'existe pas de lésion locale on peut conclure que le sérum examiné renferme au moins 1/10 d'unité antitoxique, quantité un peu plus faible que la dose d'antitoxine réellement contenue dans le sang; et en effet 1/25 de toxine a dû être neutralisée par plus de 1/10 d'unité antitoxique, sinon le cobaye aurait présenté une escarre.

Le procédé de la floculation de Ramon est extrêmement rigoureux ; il est physico-chimique et ne nécessite pas l'emploi d'un animal. Il s'adresse surtout aux dosages de fortes quantités d'unités antitoxiques et est employé notamment pour le titrage des sérums thérapeutiques. On commence par déterminer, à l'aide d'un sérum, le pouvoir saturant ou floculant de la toxine destinée aux dosages ; on établit la table de titrage qui correspond à cette toxine. Il est ensuite facile de doser le pouvoir antitoxique de n'importe quel sérum. Pour ce faire, on prépare une série de tubes renfermant 20 centimètres cubes de toxine auxquels on ajoute des doses décroissantes de sérum, allant de 2 cc. à 0 cc. 4. On note le tube où apparaît la floculation et en se reportant à la table établie antérieurement on y lit le titre antitoxique correspondant au sérum examiné.

Mais ces méthodes emploient des manipulations assez complexes, des animaux sont parfois nécessaires, et en somme ce sont uniquement des procédés de laboratoire qui ne peuvent être utilisés dans la pratique courante. Seules, des méthodes cliniques sont dans ce cas d'un intérêt vraiment pratique et sont à la portée du médecin praticien.

Le grand mérite de SCHICK a été de mettre au point une technique permettant de doser directement, chez n'importe quel individu, la teneur en antitoxine de son sérum. Voici en quoi elle consiste :

A l'avant bras droit, on fait une injection intra-dermique de 2/10 de centimètre cube de toxine diphtérique, diluée de telle sorte que la dose injectée corresponde au 1/50 de la dose minima mortelle; puis à l'avant-bras gauche, on fait une injection intra-dermique de 2/10 de centimètre cube de la même toxine chauffée, c'est-à-dire détruite, qui servira de témoin et permettra d'éliminer les fausses réactions.

La *réaction positive* est caractérisée par l'apparition sur la peau au point d'injection, d'une zone rouge, arrondie, à contours nets, de 1 à 2 centimètres de diamètre, accompagnée d'une infiltration légère des tissus; elle apparaît 48 heures plus tard, atteint son maximum le quatrième jour, persiste une dizaine de jours et s'efface progressivement en donnant une desquamation, puis une pigmentation qui peut subsister plusieurs mois. La *fausse réaction* est à limites peu précises, elle apparaît plus précocement et disparaît le quatrième jour; c'est pour cette raison que la lecture ne doit se faire en toute sûreté que le sixième ou septième jour. Lorsque la *réaction est négative*, il existe un léger œdème au lieu d'inoculation, œdème qui disparaît en 24 ou 48 heures.

Un « Schick » positif signifie que le sujet est réceptif, autrement dit qu'il est susceptible de prendre la diphtérie. Un « Schick » négatif au contraire, prouve que le sérum du sujet contient au moins 1/30 d'unité antitoxique par centimètre cube : il est immunisé et ne prendra pas la diphtérie.

L'intra-dermo réaction de SCHICK a une valeur certaine, confirmée par les principales données épidémiologiques. Elle a permis d'étudier la réceptivité des individus à la diphtérie, de montrer d'une manière générale comment, et à quel mo-

ment, s'établit l'immunité naturelle. Ses services sont non moins importants dans le contrôle de la vaccination antidiphtérique : on sait, en effet, que 4 % des sujets résistent à l'immunisation active et il est essentiel de pouvoir les identifier.

Malheureusement, malgré les avantages évidents qu'elle présente sur les réactions de laboratoire, elle oppose néanmoins des inconvénients non négligeables qui rendent son emploi malaisé pour le praticien.

Tout d'abord, nécessité d'un matériel spécial : seringues de Bartélemy graduées au 1/10 de cc., aiguilles courtes et fines, toxine diluée, délivrée uniquement par l'Institut Pasteur. De plus, technique particulière et délicate : l'injection de toxine doit être rigoureusement intra-dermique, et l'on sait combien elle est parfois délicate à réussir. Enfin, lenteur des réponses, qui reste l'inconvénient majeur de la méthode : la lecture de la réaction ne peut se faire en toute sécurité que le 6^e ou le 7^e jour, en raison de l'existence possible de pseudo-réactions.

Enfin, après tous ces inconvénients il faut signaler la difficulté de l'interprétation des résultats : si un « Schick » positif correspond bien à un sujet réceptif, un « Schick » négatif au contraire n'indique pas que l'immunisation est suffisante, puisqu'on a pu constater des diphtéries vraies survenues chez des sujets à « Schick » négatif. Pour obvier à ce dernier inconvénient, MEERSEMAN et RENARD ont suggéré de relever le seuil de la réaction de Schick, par l'augmentation de la dose de toxine injectée ; dans ce cas une réaction négative correspondrait non plus à un minimum de 1/30 d'unité antitoxique par cc. de sérum chez l'individu éprouvé, mais à un taux supérieur, de l'ordre de 1/20 environ.

Conscient de ces difficultés, REH, de Genève, a tenté d'étudier l'immunité diphtérique par une nouvelle méthode, la cuti-réaction à la toxine diphtérique pure.

La publication de cette technique et de ses premières statistiques encourageantes, le souci de protéger les enfants des hôpitaux, principalement les chroniques astreints à de longs séjours, contre la contamination diphtérique hospitalière, a conduit notre maître, M. le Professeur CAUSSADE, à étudier cette nouvelle méthode.

Nos résultats font l'objet de ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

Historique

C'est dans une communication faite le 18 janvier 1934, à la Société Médicale de Genève et publiée en juin 1934 dans « Schweizerische Medizinische Wochenschrift », sous le titre suivant : « La cuti-réaction à la toxine diphtérique, essai de simplification du Schick usuel », que REH, de Genève, a exposé la technique et les résultats de ses recherches concernant une cuti-réaction à la toxine diphtérique.

L'auteur étudie d'abord l'intra-dermo réaction de Schick, qui permet de contrôler la réceptivité ou la non réceptivité à la diphtérie, qui révèle les réfractaires et les dispense ainsi de la vaccination diphtérique ou d'une injection préventive de sérum en période d'épidémie. En outre, cette méthode, par le contrôle de l'immunisation, rend compte de l'efficacité d'une vaccination et de la durée de protection qu'elle confère.

L'auteur montre bien la valeur de la réaction de Schick, mais insiste également sur ses inconvénients et difficultés que nous avons déjà soulignés.

C'est pour cette raison que depuis quelques années, REH a recherché et étudié un procédé différent qui évite les deux principaux écueils (durée limitée d'utilisation de la toxine diluée et injection intra-dermique). De là est née l'idée d'une cuti-réaction à la toxine diphtérique pure. Ses recherches comportèrent trois étapes :

a) *Nécessité d'une toxine hypertoxique*

Les premières expériences furent faites chez des enfants de 1 à 10 ans, avec une toxine de moins en moins diluée, puis finalement pure. Contrairement à ce que l'on aurait pu attendre avec une toxine pure, on n'observa aucune réaction locale positive. La toxine habituelle, tuant le cobaye au taux de 1/700, n'eut aucun effet et ce, jusqu'au jour où l'on disposa de toxine tuant le cobaye au taux de 1/1600 à 1/3000. L'auteur put alors penser que la réaction était fonction du pouvoir toxique et non de sa valeur antigénique. Par ailleurs, l'emploi d'une toxine à pouvoir antigénique élevé, mais à toxicité dégradée au-dessous de 1/1600 ne donna pas de cuti-réactions appréciables. Par contre, la réaction fut d'autant plus marquée que le pouvoir toxique fut plus élevé. Si elle était assez prononcée avec les toxines tuant le cobaye à 1/1600, elle l'était encore davantage avec celles qui tuaient le cobaye au 1/2300 et au 1/2500, et concordaient avec la réaction de Schick.

Pour la pratique courante, les toxines au 1/2000 paraissaient les plus indiquées.

b) *Expérimentation sur l'animal*

A la suite de ces constatations, REH voulut tout d'abord déterminer deux faits :

- 1° La possibilité de pratiquer une cuti-réaction ;
- 2° La certitude de l'innocuité de ce procédé.

Les expériences furent commencées et le cobaye fut choisi comme animal réactif.

Des cobayes reçurent de la toxine pure et de la toxine chauffée.

Dans le premier cas, on observa des cuti-réactions des plus nettes, alors que dans le second cas, rien ne se produisit. Il

parut donc évident que la cuti-réaction était bien due à la toxine diphtérique pure thermolabile et que les protéines ne donnaient naissance à aucune pseudo-réaction.

c) Expérimentation sur l'homme

Arrivé à ce deuxième stade REH, qui s'était entouré de ces précautions indispensables, put expérimenter sur l'homme. Il opéra de la façon suivante: A l'un des bras, deux insertions intra-cutanées, l'une de toxine pure hyperactive, l'autre de toxine chauffée ; à l'autre bras, une intra-dermo réaction de Schick, pour permettre le contrôle. La toxine pure titrait 30 unités.

Les réactions furent pratiquées chez 13 enfants, et dans tous les cas les résultats entre intra-dermo de Schick et cuti-réaction concordèrent.

Encouragé par ce premier résultat, REH refit une nouvelle série d'expériences, portant cette fois-ci sur 96 sujets. Le succès fut complet, sauf chez 2 individus où une discordance entre l'intra-dermo et la cuti-réaction fut notée. L'auteur publia la technique suivante :

Technique. — On pratique au moyen du vaccinostyle de von Pirquet deux scarifications cutanées, punctiformes, obtenues en imprimant un mouvement de vrille au vaccinostyle. Ces scarifications, distantes de 5 cm. environ, se font à la face externe ou antérieure du bras, dans la région deltoïdienne ; c'est sur la scarification inférieure que l'on dépose une goutte de toxine avec une baguette de verre ou un compte-goutte. On laisse sécher à l'air pendant quelques minutes. Cette technique est pratique, simple, à la portée de tous.

Interprétation de la cuti-réaction. — Chez les sujets réceptifs à la diphtérie apparaît après 24 à 48 heures une zone d'hyperhémie qui siège autour du point d'insertion de la

toxine. Elle a de 3 à 15 mm. de diamètre, est circulaire, à contours nets, avec une infiltration plus ou moins marquée du tissu sous-jacent. Cette zone est le plus souvent centrée d'une fine vésico-croûte au point d'insertion de la toxine. La réaction atteint son acmé du 2^e au 4^e jour, puis pâlit et disparaît du 8^e au 15^e jour, en laissant parfois une légère desquamation. Même ébauchée, la réaction se distingue facilement de la scarification témoin.

La commodité du procédé, sa sûreté, auraient du retenir l'attention des chercheurs ; en fait, peu d'entre eux semblent s'être intéressés à cette réaction nouvelle.

Bien plus, après le travail initial de REH, deux statistiques parurent condamner la cuti-réaction diphtérique, en affirmant qu'elle n'était qu'une épreuve de second plan inférieure à celle de Schick.

Ce furent tout d'abord ANDRIEU et TOURNAIRE qui recherchèrent chez 131 sujets les modalités évolutives de la cuti-réaction avec une toxine diphtérique pure. Ils la pratiquèrent à l'avant-bras en faisant au travers d'une goutte de toxine déposée sur la peau, une scarification linéaire de 2 à 3 mm. de longueur.

Ils constatèrent une discordance avec le Schick de 9 cas sur 131, soit dans la proportion de 7 %. Il y eut une fois un Schick négatif avec cuti positive, et 8 fois un Schick positif avec cuti négative. Enfin, dans 27 cas, il exista des pseudo-réactions concomitantes à une cuti réaction à la toxine chauffée, 9 fois chez des sujets à cuti positive et 18 fois chez des sujets à cuti négative.

La durée de ces pseudo réactions put se décomposer comme suit :

16 fois	2 jours
6 fois	3 jours
3 fois	4 jours
2 fois	5 jours

En se combinant à la cuti, elles en effacèrent le sens véritable et gênèrent considérablement l'interprétation. Les auteurs conclurent de la façon suivante : Inconvénient majeur de la cuti-réaction à la toxine diphtérique pure par suite d'une interprétation difficile et d'une infidélité dans 7 % des cas. Cette méthode ne pouvait donc être considérée que comme un procédé approximatif dans l'évaluation de la réceptivité de l'organisme à l'infection diphtérique.

HEBRANT, dans 120 cas, obtint 113 réactions concordantes, 3 douteuses et 4 discordantes, c'est-à-dire un pourcentage de discordance de 7 %.

En fait, en deux expériences massives, c'était la condamnation formelle de la nouvelle méthode.

Mais à partir de 1936, commença une nouvelle ère au cours de laquelle les travaux de NELIS et VANDENHOUTEN, de RUELLE et M^{lle} MARYSSAËL, en Belgique, de TRON et TORELLI, en Italie, de même qu'une nouvelle série de recherches de REH réhabilitèrent la cuti-réaction à la toxine diphtérique et la ramenèrent à sa valeur réelle.

NELIS et VANDENHOUTEN effectuèrent des intra-dermo réactions de Schick et des cuti-réactions chez 320 enfants. Ils ont pratiqué au niveau de l'avant-bras des scarifications linéaires, de 3 à 4 mm., et utilisé une toxine diphtérique titrant 45 unités par cc., additionnée d'un 1/3^e de glycérine stérile. Ce mélange avait l'avantage d'être de dessiccation rapide et de conservation facile en tubes capillaires déposés à la glacière. Et, en effet, les auteurs avaient trouvé que l'adhérence de la toxine pure à la peau et que sa dessiccation trop lente pouvaient être un inconvénient lorsque la réaction était pratiquée en série dans les collectivités. Les résultats suivants furent obtenus : Dans un premier groupe d'enfants de 6 à 14 ans, 96 % de concordance, dans un autre groupe de 6 mois à 4 ans, 100 % de concordance. Dans une série personnelle de 42 cas, VANDENHOUTEN constata 40 réactions concordantes.

Les auteurs concluaient qu'avec une plus grande pratique de la méthode, ils arriveraient à une très grande concordance entre les deux réactions, mais ils remarquaient que la lecture de la cuti gagnait à être faite le 3^e ou le 4^e jour au lieu du 2^e, et que la toxine utilisée devait être de haute toxicité pour que les résultats fussent valables.

RUELLE a soumis la cuti-réaction diphtérique au contrôle expérimental. Avec une anatoxine titrant 45 unités antigéniques, il a vacciné des cobayes avec une dose unique de 1/2 cc; puis chez tous il a pratiqué une réaction de Schick et une cuti-réaction. Un des cobayes est mort dès le début des épreuves. Deux fois il y a eu divergence momentanée dans les réactions. Après un certain temps, les recherches ont montré un parallélisme frappant des deux réactions, les discordances observées dans les premiers jours ayant disparu rapidement au fur et à mesure que l'immunité s'était installée. Dans une première série d'expériences RUELLE a employé une toxine titrant 30 unités antigéniques ; dans une seconde série la toxine ne titrait que 25 unités. L'auteur ayant constaté que cette diminution du pouvoir antigénique n'avait pas modifié les résultats, a pu conclure que le pouvoir antigénique importait peu pour la réaction de Reh : seul le pouvoir toxique entraînait en ligne de compte.

RUELLE et M^{lle} MARYSSAËL ont pratiqué la cuti-réaction en clinique à une centaine d'enfants. Ils ont suivi rigoureusement la technique de REH, mais ont employé d'abord un mélange de toxine-lanoline, puis le mélange à la glycérine proposé par NELIS et VANDENHOUTEN. Leurs essais ont montré qu'une dessiccation de 10 minutes était largement suffisante pour obtenir des réactions nettes. Le réactif réparti en tubes capillaires fut gardé à la glacière, mais chaque mois le pouvoir de réaction en fut éprouvé sur le cobaye. Jamais d'ailleurs il n'a été en défaut.

Cette expérimentation clinique a donné une concordance parfaite entre l'intra-dermo de Schick et la cuti-réaction. Les auteurs ont remarqué, aussi bien au laboratoire qu'à la clinique, des réactions précoces et des réactions tardives. Ils les ont considérées comme dues vraisemblablement à des différences de la profondeur des scarifications. Les réactions précoces étaient définitives, elles n'ont pas changé dans les jours suivants. De plus ils ont trouvé de rares cuti-réactions d'interprétation difficile : elles ont consisté en une légère hyperhémie qui a disparu assez rapidement. Cependant une expérimentation prolongée sur les cobayes a permis à RUELLE d'affirmer que seules sont positives les réactions s'accompagnant d'une induration nette qui persiste pendant plusieurs jours. Les réactions passagères peuvent actuellement être considérées définitivement comme des réactions négatives.

TRON et TORELLI ont étudié sur plus de 300 sujets, à l'Hôpital des Contagieux de Milan, et dans une école de la ville, la cuti-réaction à la toxine diphtérique selon le procédé de Reh. Les toxines employées étaient à pouvoir toxique élevé et provenaient l'une de l'Institut Pasteur de Paris (toxine utilisée par REH), l'autre de l'Institut de Milan. Les auteurs ont fidèlement suivi la technique du créateur de la méthode.

Ils ont obtenu des résultats qui, sans s'identifier complètement à ceux de l'intra-dermo de Schick, ont offert néanmoins une très grande concordance. Dès le 2^e jour, 3 types de réactions furent observés :

1° *Des réactions négatives ;*

2° *Des réactions positives.*

Ces deux types sont définitifs et ne risquent pas de changer de sens.

3° *Des réactions douteuses :* les contours de la scarification sont légèrement hyperhémiques.

Dans cette troisième éventualité, la lecture doit se faire le jour suivant.

En somme, après ces dernières expériences, les échecs qu'avaient subis ANDRIEU et TOURNAIRE d'une part, HEBRANT d'autre part, et qui avaient hypothéqué si lourdement la réputation de la cuti-réaction de REH, recevaient maintenant une explication simple. Ils n'étaient dus qu'à des erreurs de technique et partant, d'interprétation douteuse. En effet, la scarification linéaire semblable à celle de la cuti-réaction tuberculinique, donnait des résultats moins nets que ceux obtenus par l'insertion punctiforme de la toxine, par vrillage du derme.

De même les résultats discordants et l'existence de pseudo-réactions constatées par ANDRIEU et TOURNAIRE se conçoivent aisément : la région choisie par eux pour la réaction était la face antérieure de l'avant-bras dont la finesse de peau favorise d'une façon particulière les réactions cutanées traumatiques.

De ce rappel historique se dégage l'idée que le principe de la méthode est excellent, mais qu'une technique rigoureuse doit être suivie pour obtenir des résultats valables.

Nous avons estimé que l'étude de la cuti-réaction de REH offrait un intérêt indéniable et avons essayé d'apporter notre contribution à la mise au point de cette question.

Notre expérimentation porte sur plus de 760 enfants, dont des résultats partiels ont déjà été publiés en collaboration avec M. le Professeur CAUSSADE et le Docteur VÉRAIN. (Réunion pédiatrique de l'Est, février 1939).

CHAPITRE II

Indications de la cuti-réaction

Dès ses premiers essais REH avait essayé de démontrer que la cuti-réaction, grâce à son égale spécificité, avait des indications semblables à celles de l'intra-dermo. Il insista sur sa simplicité, et partant sur son pouvoir d'application plus étendu. Son usage comme test de réceptivité permettait de discriminer les sujets à vacciner, puis par la suite de vérifier l'efficacité de la vaccination. Mais surtout, par sa précocité, on avait à sa disposition un cuti-diagnostic suffisamment rapide, utile chez les porteurs de germes qui présentaient des angines banales. Dans ce cas, ces angines, qui auparavant étaient douteuses, avaient une étiquette bien définie de banalité et étaient d'un pronostic bénin.

La réaction de Reh comme test de réceptivité

On sait que la réceptivité à la diphtérie varie avec l'âge ; le nourrisson de 1 à 12 mois environ possède une immunité que lui a conférée sa mère et qui disparaît vers la fin de la première année. En principe, à la fin de sa première année, tout individu perd cette immunité et est réceptif vis-à-vis de l'infection diphtérique. Cette réceptivité décroît au fur et à mesure que le sujet grandit. Elle est plus rare ensuite chez les citadins que chez les ruraux, dans les classes pauvres que dans les classes aisées. LEREBoullet et JOANNON ont montré que l'on peut, chez des enfants hospitalisés et récep-

tifs à l'entrée, constater l'apparition de l'immunité à mesure que le séjour hospitalier se prolonge ; les contacts répétés avec le bacille, la quantité de germes présents au niveau des muqueuses, leur virulence interviennent pour créer cette immunité spontanée.

Dans la vérification de la réceptivité à la diphtérie selon l'âge, les résultats obtenus avec la cuti-réaction sont les mêmes qu'avec le Schick. Les courbes de morbidité diphtérique dans l'enfance et dans la jeunesse, obtenues avec l'une et avec l'autre technique, sont superposables.

Une statistique établie par RUELLE et M^{lle} MARYSSAËL, paraît montrer cette concordance.

AGE	Nombre de cas	Réactions positives	Réactions négatives	Réactions douteuses	Pourcentage de positivité
1 ^{re} année	16	2	11	3	12,5
2 ^e année	10	4	6		25
3 ^e année	16	2	14		12,5
4 ^e année	7	3	3	1	42
5 ^e année	9	8	1		88
6 à 10 ans.....	22	11	11		50

*La cuti-réaction dans les angines banales
des porteurs de germes*

L'apparition rapide de la cuti-réaction du 2^e au 3^e jour permet d'autre part de l'utiliser pour différencier les angines à bacilles de Löffler des angines banales chez les porteurs

de germes. C'est un véritable cuti-diagnostic qui permet d'établir le pronostic (cuti-pronostic), en montrant la bénignité ou la malignité de l'angine.

En 1935 déjà, REH a porté son attention sur l'existence d'angines banales chez des porteurs de germes.

Ce fait avait été entrevu dès 1917 par STEVENIN et étudié par divers auteurs. Au premier abord, il avait semblé que l'on avait affaire à des angines diphtériques vraies, mais la réaction de Schick négative confirmant un état réfractaire, avait permis d'affirmer l'existence d'angines banales, simples avec présence de Löffler. Ces angines présentaient l'évolution bénigne semblable à celle de la diphtérie survenue chez des vaccinés.

DOPTER, dans une mise au point de la question, rapporte les résultats d'une enquête concernant des militaires atteints d'angines avec présence de Löffler. Ces sujets vaccinés ou non contre la diphtérie, avaient tous un Schick négatif.

Cette enquête comporte 144 cas utilisables, c'est-à-dire cas où un Schick avait été effectué avant la première injection de sérum. Les chiffres suivants se dégagent de cette statistique.

INDIVIDUS	Nombre de cas	Schick négatif	Schick positif
Vaccinés	74	65	9
Non vaccinés	70	55	15

Le total des Schick positifs s'élevait donc à 24, d'où l'on pouvait affirmer que sur un ensemble de 144 angines dou-

teuses, 24 seulement étaient des angines diphtériques. 120 étaient le nombre des angines banales chez des porteurs de bacilles de Löffler.

DOPTER note avec justesse que l'existence de ces angines banales chez les porteurs de germes vaccinés renforce la confiance en l'efficacité de la vaccination anti-diphtérique et en la valeur spécifique de la réaction de Schick. Mais, remarque-t-il, cette réaction qui n'est lisible que 6 à 7 jours plus tard, n'a qu'un intérêt pratique relatif, puisque dans ce délai la maladie a largement le temps de se développer. Or, la cuti-réaction de REH permet de conclure dès le 2^e jour à l'état réceptif ou réfractaire d'un individu quelconque.

Malgré cette réponse rapide, REH pense que dans un cas à cuti-négative, de même que dans un cas à Schick négatif, on n'est pas autorisé à atténuer ou supprimer le traitement spécifique ou les mesures prophylactiques.

Le véritable avantage de la cuti est d'apporter un pronostic bénin probable, si elle a été négative.

TRON et TORELLI soumettent systématiquement à la réaction de Reh, les malades venus avec le diagnostic de diphtérie, qui ont été précédemment vaccinés par l'anatoxine ou qui ont eu une atteinte diphtérique antérieure.

Chez les malades à angines légères ou d'aspect non caractérisé, aucune sérothérapie avant le résultat de l'examen bactériologique et celui de la cuti-réaction.

La présence de bacilles diphtériques chez de tels sujets constitue ce qu'on a appelé un équivalent vaccinal, autrement dit un processus d'immunisation naturelle.

D'après DUDLEY (1923), LEREBoullet et JOANNON (1925-26), l'immunité diphtérique est acquise d'une façon occulte à la faveur, soit d'un épisode infectieux discret, d'origine méconnue, le coryza du nourrisson par exemple, soit à la faveur d'une contamination locale inapparente par le bacille de Löffler.

Cette infection crée l'immunité.

La cuti-réaction peut rendre également de grands services dans le diagnostic de la diphtérie chez les vaccinés. Ainsi que REH l'a bien mis en évidence, il faut compter, chez ces vaccinés, avec la possibilité d'affections banales à présence de pseudo-Löffler évoluant chez des individus immunisés d'une part, d'affections diphtériques vraies évoluant chez des individus à immunisation insuffisante d'autre part.

Par conséquent, il est indispensable de parcourir plusieurs étapes pour arriver au diagnostic de diphtérie vraie chez un vacciné. Ce sont :

- 1° Etape bactériologique révélant la présence de bacilles ;
- 2° Etape expérimentale avec inoculation au cobaye pour déterminer le pouvoir pathogène du bacille en cause ;
- 3° Etape immunologique révélant par la cuti-réaction à réponse plus rapide que le Schick, la réceptivité du sujet.

Réaction de Reh et contrôle de la vaccination antidiphtérique

C'est RUELLE qui, grâce à ses recherches sur l'animal, a prouvé que la cuti-réaction pouvait rendre les mêmes services que le Schick dans le contrôle de la vaccination. Pour se rapprocher autant que possible des conditions de la clinique humaine, l'auteur a cherché à vacciner des cobayes en adaptant des doses d'anatoxine utilisées à cet effet, à leur poids, en prenant pour terme de comparaison le poids moyen d'un enfant de 4 ans, soit 15 kgs. Les résultats ont montré un parallélisme frappant entre les deux réactions.

Essais de vaccination par la cuti-réaction

Enfin REH, dans un article récent, a attiré l'attention sur la possibilité d'effectuer une vaccination anti-diphtérique chez l'homme par insertions cutanées répétées de toxine diphtérique à pouvoir toxique élevé.

Dans une première série d'expériences sur le lapin, l'auteur a démontré la possibilité de vacciner cet animal contre la diphtérie par scarifications répétées à la toxine diphtérique. L'atténuation progressive puis la disparition de la réaction cutanée ont témoigné d'une immunité générale ainsi obtenue.

REH s'est alors demandé si par ce procédé l'on pouvait également provoquer chez l'homme la négativation de la cuti à la toxine diphtérique.

Si l'on négative ainsi la cuti chez l'homme, on rend celui-ci pratiquement réfractaire à la diphtérie.

Pour chercher à résoudre ce problème, l'auteur s'est livré aux essais suivants : Sur 7 enfants non vaccinés, il a pratiqué des scarifications alternativement à un bras puis à l'autre. La toxine employée tuait le cobaye au 1/2200^e; aucun trouble, ni objectif, ni subjectif, ne fut signalé, sauf quelques réactions locales assez marquées pour les premières scarifications. La négativation fut obtenue au bout de 5 mois après 5 scarifications dont une double.

Dans une deuxième expérience, REH prit 5 enfants vaccinés, mais encore réceptifs. La négativation fut obtenue au bout de 1 et 2 mois après une ou deux scarifications, dont une double.

Ces expériences démontrent la possibilité d'obtenir chez l'homme, par des insertions cutanées répétées de toxine diphtérique à pouvoir toxique élevé, la disparition progressive de la réaction cutanée à cette toxine, c'est-à-dire une immunisation générale correspondant à un Schick négatif.

Chez les non vaccinés, l'immunité s'installe lentement, par répétition des scarifications.

Chez les vaccinés, on obtient une négativation relativement rapide de la cuti-réaction ; souvent une seule scarification suffit, jouant ainsi le rôle d'injection de rappel.

Mais il resterait à fixer quelles sont les conditions optima d'obtention rapide de l'immunité ; elles seront, bien entendu, fonction du plus grande nombre tolérable de scarifications simultanées, de leur répétition dans la même région et du minimum d'intervalle possible entre les scarifications successives.

Au cours de ce rappel historique, nous avons vu que tous les travaux antérieurs ont précisé les règles de l'emploi de la cuti-réaction de REH et ont démontré l'ampleur des services qu'elle peut rendre dans la lutte contre la diphtérie. On s'étonnera peut-être alors que les chercheurs aient abandonné la réaction de REH et que les cliniciens n'aient pas encore largement diffusé son emploi.

La seule explication, selon nous, est la difficulté de se procurer la toxine hyperactive nécessaire. Grâce à la grande obligeance de M. REH, nous avons pu tourner cette difficulté et le but de ce nouveau travail est de préciser la valeur de cette cuti-réaction, et le champ d'action de cette méthode.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE III

Technique de la réaction de Reh

Une technique simple et constante est à la base de nos recherches.

Nous avons adopté celle que REH lui-même avait systématisée au début de ses essais. Nous avons pratiqué, à l'aide du vaccinostyle de von PIRQUET, sur la face antérieure ou externe de la région deltoïdienne du bras, préalablement nettoyée à l'éther, deux scarifications cutanées punctiformes distantes de 3 à 5 cm. Ces scarifications sont obtenues par un mouvement de vrille, imprimé à la pointe en fer de lance du vaccinostyle. Elles doivent atteindre la partie supérieure du derme et éliminer toutes les couches de l'épiderme, de préférence sans faire saigner.

Une scarification n'emportant que la couche cornée ou même les couches superficielles de l'épiderme est insuffisante, la toxine devant être portée en contact avec les éléments du derme.

Sur la scarification inférieure, on dépose alors une goutte de toxine hyperactive, de même titre que celle utilisée actuellement par RAMON, pour la préparation de l'anatoxine à deux injections. On laisse sécher de 5 à 10 minutes et le patient peut se rhabiller sans autre précaution.

La scarification supérieure ne reçoit rien et sert de témoin.

Cette réaction est, comme on le voit, d'une exécution très simple.

Des essais de scarifications linéaires, comme ceux signalés plus haut, nous ont donné des réactions moins nettes que celles produites par l'insertion punctiforme de la toxine.

Notre expérience personnelle nous a montré également que la quantité de toxine chassée du tube capillaire où elle est conservée et déposée dans le cratère épidermique foré par le vaccinostyle, est si minime, que, même pure, elle sèche en moins de 5 minutes.

A ce propos, nous tenons à signaler que la présentation de la toxine en tubes capillaires nous semble le mode de conservation et d'utilisation le plus commode. Avec lui, en effet, nul besoin d'un deuxième vaccinostyle, d'un compte-gouttes ou d'une baguette de verre pour puiser la toxine et la déposer sur la scarification ; un coup sec de la main suffit à projeter à l'orifice du tube capillaire la petite goutte nécessaire. Il est à remarquer que la toxine ainsi projetée est en général en quantité minime et l'on ne craint pas d'en trop mettre.

C'est également le mode de distribution au corps médical le plus prudent : avec lui, le risque de donner trop de toxine au sujet soumis à la cuti-réaction, est inexistant.

Nous attirons de même l'attention sur le fait que la toxine doit être si possible conservée à la glacière jusqu'à l'instant même de son utilisation.

En effet, nous avons noté quelques discordances dans une série de nos résultats, dans le sens Schick positif avec Reh négatif. Or cette série de cuti-réactions avait été faite avec de la toxine sortie de la glacière depuis quelques jours déjà ; nous avons alors recommencé les réactions avec de la toxine absolument fraîche, les discordances ont disparu.

Enfin, différentes régions ont été soumises à nos scarifications : la région deltoïdienne, la face antérieure ou externe du bras, la face antérieure de l'avant-bras. Nous avons pu constater que les réactions étaient beaucoup plus nettes lorsqu'elles étaient faites au bras : différence due sans doute à ce que la région de l'avant-bras est plus favorable par suite de la finesse de la peau, aux réactions cutanées traumatiques.

CHAPITRE IV

Evolution de la réaction et son interprétation

Les effets cutanés de la cuti-réaction de REH sur les individus réceptifs à la diphtérie sont d'une netteté remarquable. Ils consistent dans le développement autour du point d'insertion de la toxine d'une zone d'inflammation cutanée, rouge, circulaire, à contours nets, de 3 à 15 millimètres de diamètre infiltrant plus ou moins l'hypoderme. Cette zone porte généralement en son centre, c'est-à-dire au point d'inoculation de la toxine, une minuscule vésicule fréquemment recouverte d'une croutelle.

Souvent visible au bout de 24 heures, la réaction de Reh est toujours nette au bout de 48 heures, et elle atteint son acmé le troisième jour. A ce moment il n'est pas rare que dans les réaction fortement positives, le pourtour immédiat du point d'inoculation ait pris l'aspect nécrotique.

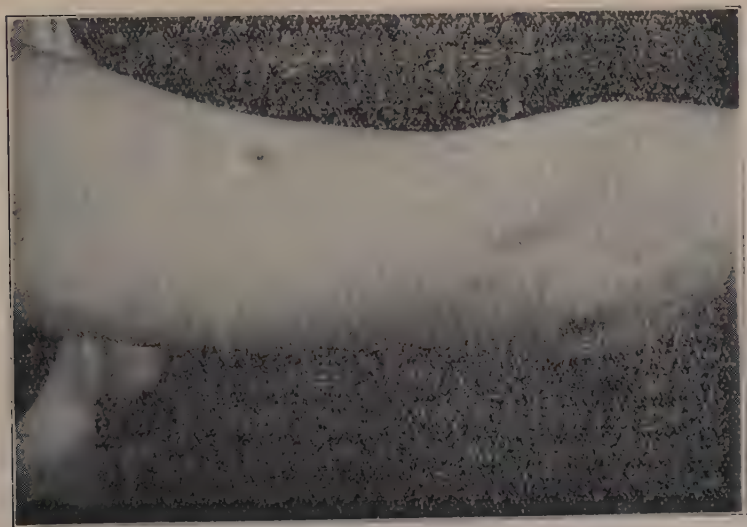
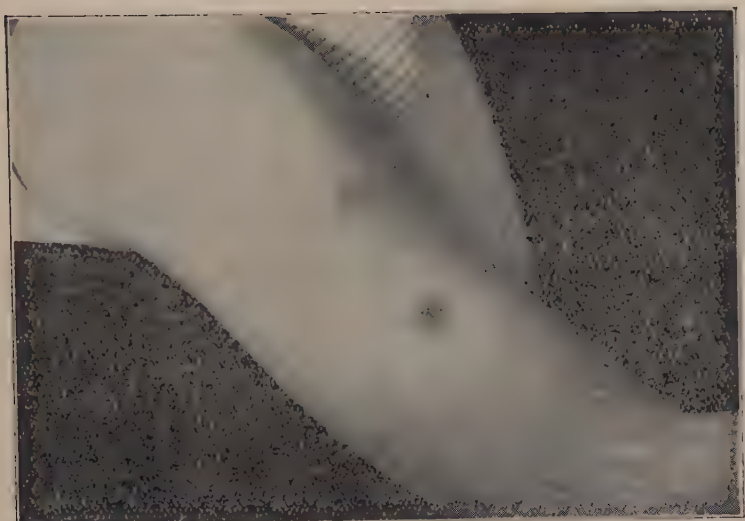
A partir du quatrième jour, la zone rouge commence à pâlir, pour ne plus laisser, après le huitième jour et seulement dans les cas de réactions fortement positives, qu'une desquamation légère et une certaine pigmentation.

A côté de cette lésion caractéristique, on s'aperçoit que la scarification témoin ne donne lieu qu'à une cicatrisation banale recouverte d'une petite croutelle.

Il résulte de cette description que le troisième jour est le délai optimum pour la lecture de l'épreuve de REH. A ce moment, la différence d'aspect avec la scarification témoin, simple trou à l'emporte-pièce dans l'épiderme, est frappante.

Dans quelques cas, il se produit, le premier jour, une hyperhémie légère des bords de la scarification qui est sans doute simplement le signe banal d'une irritation produite par les substances chimiques du bouillon, chez les sujets à peau sensible. Cette hyperhémie pourrait en imposer pour une cuti positive, mais elle est transitoire et disparaît le deuxième jour. C'est une raison de plus pour faire la lecture le deuxième ou le troisième jour. Une autre raison militant pour la lecture de la cuti-réaction diphtérique le troisième jour est qu'alors l'hyperhémie et l'inflammation légère causées quelquefois par le traumatisme du vaccinostyle et qui pourraient laisser l'impression de réaction positive, ont toujours disparu. Enfin, nous avons toujours effectué ces cuti-réactions sans jamais noter aucun incident tant au point de vue local, qu'au point de vue général.

Une seule fois, chez une fillette de 6 ans, la réaction très fortement positive fut douloureuse; elle avait 3 cm de diamètre environ, une teinte violacée, une induration nette et une allure nécrotique. L'enfant était soignée pour eczéma, et il est probable que cette réaction anormale était due à une sensibilité de la peau plus grande qu'elle ne l'est d'ordinaire. Ceci peut se rapprocher du fait qu'on ne vaccine pas un eczémateux contre la variole, car il y a alors danger de vaccine étendue ou généralisée.



De haut en bas : réaction de Schick positive témoin de la cuti-réaction, cuti-réaction positive.

CHAPITRE V

Avantages et inconvénients

Avantages. — A côté de son innocuité et de sa spécificité, caractères qu'elle partage avec l'intra-dermo réaction de Schick, la cuti-réaction de Reh a sur cette dernière plusieurs avantages.

La détermination de ces avantages a été le but évident de nos recherches, comme il avait été celui de REH et des auteurs qui ont étudié précédemment cette réaction.

Tout d'abord au point de vue *technique* : comme vitesse et facilité, nos conclusions sont catégoriques. Le « Schick » exige pour chaque épreuve, deux toxines différentes, à utiliser dans un certain délai, deux seringues graduées au 1/20^e de centimètre cube, deux aiguilles spéciales stérilisées et enfin deux injections intra-dermiques strictement dosées et relativement lentes et minutieuses.

La cuti-réaction de REH nécessite seulement une toxine pure, stable, facile à conserver à la glacière et un vaccinos-tyle, deux peut-être pour aller plus vite dans une collectivité.

Il est à peine besoin d'ajouter que le coup de vrille du vaccinostyle à travers l'épiderme est aussi simple que rapide, ce qui n'est pas sans intérêt lorsqu'on s'adresse à des enfants pusillanimes ou enclins à se défendre.

Par conséquent, pour le praticien à qui ne convient qu'un matériel simple et toujours prêt à servir, de même que pour les collectivités, devant qui l'obligation des épreuves diagnostiques en série pose la question du temps à prévoir, la mise en œuvre de l'épreuve de REH présente sur l'emploi de la réaction de Schick d'importants avantages.

La supériorité de la cuti-réaction s'affirme encore quand on considère la *rapidité des réponses* que fournissent l'une et l'autre épreuve. Chacun sait que la lecture de la réaction de Schick est parfois délicate, et qu'en raison de l'existence de fausses réactions, elle ne peut souvent se faire en toute sécurité que le 6^e ou le 7^e jour.

Or, avec la cuti-réaction diphtérique, non seulement il n'y a jamais de pseudo réactions, ainsi que REH l'a démontré en expérimentant avec la toxine hyperactive chauffée, mais encore sa positivité lorsqu'elle existe, est souvent probable dès le premier jour, certaine dès le deuxième, et toujours indiscutable le troisième.

Au point de vue de la prophylaxie, de la diphtérie, cette possibilité de faire gagner du temps que possède la réaction de REH, constitue une supériorité importante puisque le « Reh », contrairement au « Schick », devance dans ses réponses le délai minimum que la sérothérapie préventive exige pour être efficace.

Inconvénients. — A notre avis, le seul inconvénient important au point de vue technique, est la difficulté de se procurer de la toxine pure, et sa conservation à la glacière ; or, dans un cas urgent le médecin praticien pourra-t-il en avoir immédiatement ?

A ce propos, nous signalons que la toxine nous a été fournie par REH lui-même par l'intermédiaire du Docteur VÉRAIN.

Au point de vue résultats, le « Schick » reste une méthode plus précise dans le contrôle de la vaccination antidiphtéri-

que. Ce contrôle, en effet, ne demande pas une réponse rapide et un Schick négatif apporte la preuve qu'il existe une dose connue d'antitoxine dans le sang, 1/30° d'unité antitoxique par cc.

En somme, la réaction de REH présente des avantages certains ; elle donne, il est vrai, des réponses seulement qualitatives alors que le « Schick » permet un dosage quantitatif approximatif de la teneur en antitoxine du sérum.

CHAPITRE VI

Résultats

La réaction de Schick est une méthode éprouvée ; aussi, pour que fût consacrée la valeur de la réaction de REH, fallait-il qu'elle fournisse des réponses absolument parallèles à celles du Schick, et ceci en toutes occasions.

Nous avons vérifié cette concordance dans nos recherches personnelles. Nous avons effectué ces recherches dans un hôpital d'enfants, atteints de maladies chroniques et dans un préventorium ; l'expérimentation a porté sur un total de 760 enfants.

Tous ces enfants ont reçu en même temps une intra-dermo réaction et une cuti-réaction.

Au début de nos essais, le nombre des discordances était assez important ; nous avons alors recommencé les réactions quelque temps après, celles-ci se sont alors montrées de même sens.

Nous estimons que l'absence de concordance au cours de nos premiers essais provenait d'un manque d'habitude dans la technique ; au début, nous avons aussi eu des difficultés avec la lecture des cuti-réactions, dont l'interprétation ne nous était pas familière.

En effet, dans un premier groupe de 260 enfants, âgés de 1 à 6 ans, 8 fois nous avons été tentés de considérer dès le

deuxième jour la cuti-réaction comme positive, en réalité celle-ci apparut négative le 4^e jour. Le Schick, bientôt après, devait confirmer la négativité de la cuti-réaction.

De même dans un deuxième groupe de 500 enfants, de 6 à 15 ans, 12 cuti-réactions regardées comme positives le 2^e jour, se montrèrent négatives le 4^e jour, en concordance avec le Schick.

Une seule fois, nous avons observé un cas de réaction tardive : celle-ci encore inappréciable le deuxième jour devint positive le troisième et le quatrième, comme le Schick lui-même.

Nous supposons que dans ces cas singuliers la plus ou moins grande profondeur de la scarification ou le saignement qui peut être l'a accompagnée, ont pu empêcher la pénétration de la toxine et changer le sens de la réaction.

Certaines de nos discordances ont été expliquées également par l'emploi d'une toxine qui manquait de fraîcheur; en effet, les tubes capillaires étaient hors de la glacière depuis quelques jours.

Nous tenons à insister sur ce point que la toxine employée doit être sortie de la glacière le plus près possible de son utilisation.

Enfin, après la période de mise au point, nous avons trouvé, sur l'ensemble de nos réactions, 9 discordances, c'est-à-dire un pourcentage de 1,2 %. Deux fois seulement, nous avons en un Reh positif avec un Schick négatif, les autres cas présentant une cuti-réaction négative avec un Schick positif.

Ce dosage fut en faveur de l'intra-dermo réaction de Schick :

2 fois le sérum renfermait de l'antitoxine et correspondait aux 2 Schick négatifs; 7 fois, le sérum ne contenait aucune antitoxine et confirmait la positivité de l'intra-dermo.

Nous n'avons pu expliquer cette discordance permanente entre les deux réactions.

Nous avons alors prélevé, chez ces enfants, du sang qui a été adressé à l'Institut Pasteur, grâce à l'obligeance de M. le Professeur agrégé MELNOTTE, pour le dosage de l'antitoxine du sérum.

CHAPITRE VII

Champ d'action de la méthode

Il nous fallait d'abord étudier la concordance des deux réactions de Schick et de Reh dans le contrôle de l'immunité diphtérique en rapport avec l'âge, le milieu social, les conditions de vie, les atteintes antérieures de diphtérie et la vaccination.

Il nous restait à apprécier quels services pouvait rendre la cuti-réaction diphtérique dans le diagnostic et le pronostic des angines banales chez les porteurs de germes.

Enfin sa valeur en tant qu'injection de rappel chez les vaccinés, devait être éprouvée.

Réceptivité à la diphtérie

Nos recherches se sont poursuivies à l'Hôpital J.-B.-Thiery, hôpital suburbain réservé aux enfants atteints d'affections chroniques. Elles ont porté sur 323 réactions effectuées sur des sujets non vaccinés.

La réceptivité a été étudiée en fonction du facteur âge, milieu social, atteinte diphtérique antérieure.

L'Age

Nous avons examiné des sujets de tout âge, de la naissance à l'âge adulte.

Comme les notions désormais classiques indiquées par l'intra-dermo de Schick le faisaient prévoir, les enfants au-dessous de 2 ans, avaient une cuti négative le plus souvent qui tenait à leur immunité naturelle. Le pourcentage d'enfants réceptifs a été dans ce cas de 25 %.

Nous avons vu ensuite que la réceptivité augmentait assez régulièrement pour atteindre son acmé vers la 5^e année. Le chiffre que nous avons trouvé pour ce dernier âge est de 47 % de sujets réceptifs. Ce chiffre à vrai dire peut paraître relativement minime si on le compare aux statistiques classiques ; mais il convient de dire que nos essais ont été effectués dans un service de chroniques où, comme nous le verrons plus loin, la contamination hospitalière, plus ou moins occulte, immunise les enfants.

Au-delà de 5 ans, la proportion des réceptifs diminue pour atteindre des taux voisins de 20 % ou au-dessous. C'est ainsi que chez 9 adultes de plus de 17 ans la cuti a été 8 fois négative et 1 fois positive, c'est-à-dire que le pourcentage des réceptifs s'élève seulement à 11 %, ce qui confirme les idées classiques à ce sujet.

Le Milieu Social

Il est admis depuis longtemps qu'il existe dans les collectivités, telles que celles où nous avons opéré, une contamination occulte qui vaccine les sujets qu'elle touche.

C'est ainsi que nous avons pu constater, parmi les enfants hospitalisés depuis peu, des cuti positives nombreuses témoignant d'une grande réceptivité. Des sujets dont le séjour s'était prolongé davantage offraient au contraire un taux de réceptivité moindre : pendant ce temps, ces enfants avaient subi une vaccination naturelle.

Les chiffres suivants confirment ce fait :

Durée du séjour	Pourcentage de réceptivité (cuti de Reh +)
24 mois	0 %
15 mois	20 %
5 mois	33 %
3 mois	36 %
2 mois	40 %
1 mois	50 %

Dans plusieurs de nos cas, la répétition des réactions a révélé que l'immunisation occulte s'était établie après 4 à 6 mois d'hospitalisation.

Voici d'autre part le cas de 14 élèves infirmières non vaccinées soumises à l'épreuve de Reh : 7 d'entre elles avaient une cuti-réaction négative, mais elles avaient été toutes exposées à la contamination diphtérique occulte par leurs occupations antérieures : stages dans un service de contagieux, de médecine infantile, etc. Au contraire, les 7 autres n'avaient jamais fréquenté les milieux hospitaliers, quelques-unes avaient toujours habité la campagne ; leurs cuti-réactions furent très franchement positives.

L'ensemble de ces faits montre donc bien l'existence de la contamination hospitalière et surtout sa mise en évidence d'une façon simple par la réaction de Reh.

Les atteintes diphtériques antérieures

Chez 12 enfants seulement, nous avons pu vérifier l'immunité conférée par une atteinte antérieure de la diphtérie. La réaction de Reh s'est montrée négative les 12 fois. Un enfant vacciné dans le courant de l'année 1936, a eu néanmoins la diphtérie en décembre 1937, actuellement il n'est plus réceptif.

Il résulte de cette étude que la réaction de Reh employée comme test de réceptivité trouvera son indication lorsque l'on voudra connaître les sujets à vacciner, les réceptifs seuls étant désignés à la vaccination.

De même, en cas d'épidémie de diphtérie, la réaction pourra être faite en série à tous les sujets susceptibles d'être contaminés, vaccinés ou non.

Les réceptifs seuls recevront alors une injection préventive de sérum. Ce contrôle rapide évitera l'injection automatique de sérum à ceux qui n'en auraient pas besoin, injection qui peut n'être pas toujours sans risques et qui laissera ainsi le sujet neuf pour l'avenir, ce qui n'est pas négligeable.

La cuti-réaction chez les porteurs de germes

Au cours de notre travail, nous avons eu l'occasion de rencontrer 6 porteurs de germes, dont l'un présentait une angine, un autre une otite et enfin les 4 autres du coryza.

L'un d'entre eux vacciné depuis 1933 présentait une angine banale avec présence de bacilles de Löffler ; la cuti-réaction fut négative ; le pronostic favorable que nous avons alors porté, a été confirmé par l'évolution bénigne de l'angine.

Les 5 autres enfants de 2 et 3 ans n'étaient pas vaccinés : 4 étaient atteints d'un coryza diphtérique et 1 d'une otite avec présence de Löffler. Leur cuti-réaction fut négative, sauf chez un coryza.

Test de réceptivité ou d'immunité à réponse rapide, la cuti-réaction peut donc servir utilement au cuti diagnostic et au cuti pronostic des angines ou affections locales à Löffler.

Contrôle de la vaccination

La vaccination est actuellement la seule mesure prophylactique de choix pour la diphtérie.

Lorsque cette vaccination sera généralisée, la diphtérie tendra à disparaître faute de sujets réceptifs. Aussi s'efforce-t-on actuellement de la rendre obligatoire comme la vaccination anti-variolique.

Cependant certains auteurs ont particulièrement attiré l'attention sur la nécessité de procéder non seulement à une vaccination correcte et complète, mais aussi au contrôle de cette intervention, car la vaccination antidiphtérique a sur les autres un avantage incontestable : l'immunité qu'elle confère peut être contrôlée et ceci par deux méthodes : une méthode clinique : la négativation de la réaction de Schick, et une méthode sérologique : le dosage de l'antitoxine dans le sérum du vacciné.

Pratiquement la première méthode seule est nécessaire et la constatation d'une réaction de Schick négative un mois après la dernière injection permet d'affirmer que le sujet est immunisé.

« Or, ce contrôle est-il nécessaire, comme l'ont écrit MM. les Professeurs PARISOT et MELNOTTE ? L'utilisation actuellement généralisée d'une anatoxine à pouvoir antigène élevé semble le rendre inutile. Cependant, dans l'immunisation comme dans la maladie, il est un facteur non négligeable : le terrain.

L'antigène, quelle que soit sa valeur, n'est pas le seul élément en cause : les réponses de l'organisme à la sollicitation antigénique sont différentes et leur valeur souvent imprévisible, peut se traduire par une immunisation lente, tardive ou incomplète qui sans contrôle ne peut être précisée ».

Il a été établi que, après la première injection de vaccin 40 à 50 % des sujets ont une réaction de Schick négative ; après la deuxième, 80 à 90 % ; après la troisième, 94 à 96 %. Donc 4 % des sujets au maximum résistent à l'immunisation, cette proportion d'insuccès ne concernant bien entendu que des sujets vaccinés suivant les règles admises actuellement par tous.

L'idéal en ce qui concerne la prophylaxie de la diphtérie serait d'atteindre un taux d'immunité collective de 100 %.

Ceci est particulièrement intéressant dans les groupements et collectivités d'enfants et surtout en milieu préventorial plus exposé, plus fragile et plus difficile à protéger.

MM. PARISOT et MELNOTTE ont étudié ce fait au préventorium de Flavigny (Meurthe-et-Moselle) qui voit passer chaque année une moyenne de 800 enfants de 3 à 15 ans. Et ils en ont conclu « qu'une technique de vaccination rigoureuse et un terrain apte à réaliser l'immunité sont des conditions essentielles pour obtenir une immunisation parfaite, négativant la

réaction de Schick dans 100 % des cas ; c'est pourquoi dans toute collectivité groupant des enfants dont la vaccination a des origines différentes et dont l'état de santé laisse à désirer, le contrôle de la vaccination apparaît nécessaire et même indispensable ».

Dans ce contrôle, la cuti-réaction de Reh peut dans la pratique, grâce à sa simplicité, jouer le même rôle que la réaction de Schick.

Nous avons poursuivi nos recherches à cet effet et nous sommes arrivés aux mêmes pourcentages de positivité que ceux obtenus avec le Schick.

Nous avons contrôlé la vaccination à l'Hôpital J.-B.-Thiéry et au préventorium de Flavigny sur un total de 443 enfants.

293 étaient vaccinés sans injection de rappel ; 6 % d'entre eux restaient réceptifs.

Sur un total de 149, ayant reçu une injection de rappel, 2 % se sont révélés encore réceptifs.

Enfin 1 enfant a eu besoin de 3 injections de rappel pour s'immuniser.

Essais de vaccination par la cuti-réaction

Nous avons cherché à apprécier la valeur des essais de vaccination par la cuti-réaction.

Sur une dizaine d'enfants de 3 à 14 ans non vaccinés, nous avons effectué des scarifications alternativement à un bras, puis à l'autre, ces scarifications étant répétées tous les 15 jours.

Chez 2 enfants seulement, nous avons obtenu la négativation après 2 scarifications. Mais ces enfants étaient hospitalisés depuis plusieurs mois déjà et peut être nos réactions nous révélaient-elles que l'immunité occulte s'était établie.

En tout cas, chez tous les autres enfants, malgré la répétition de nos scarifications dont le nombre a été de 6, nous n'avons pas obtenu la négativation.

Mais si ces recherches peuvent avoir un intérêt certain, il ne nous semble pas qu'elles puissent présenter un grand avantage pratique.

Tout d'abord, au point de vue temps : il a fallu 5 mois à REH, qui chaque mois pratiquait une nouvelle scarification, pour obtenir quelques résultats ; nos essais portant sur 3 mois, en répétant tous les 15 jours la scarification, n'ont abouti qu'à des échecs.

Une méthode de vaccination qui demande plusieurs mois pour un résultat incertain ne pourrait donc convenir qu'à des collectivités d'enfants, des hôpitaux de chroniques où les malades font de longs séjours.

Mais n'oublions pas qu'au cours de cette très lente immunisation, une épidémie de diphtérie pourrait survenir et créer dans ces collectivités très denses et non encore protégées, un danger énorme.

Et à l'heure actuelle, la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine est d'une grande simplicité tant au point de vue exécution qu'au point de vue rapidité : en effet, deux injections séparées par 15 jours et, si l'immunité n'est pas acquise, une ou plusieurs injections de rappel.

La vaccination à l'anatoxine de RAMON est une méthode éprouvée dont les succès ne se contestent plus, il n'y a donc pas lieu de vouloir la remplacer par une autre, malgré tout l'intérêt que cette dernière peut présenter au point de vue expérimental.

Quant au rôle d'injection de rappel que semble pouvoir jouer chez les vaccinés, l'insertion cutanée de toxine diphtérique, elle paraît d'un intérêt pratique plus évident. En effet, la cuti-réaction employée comme contrôle d'immunisation après vaccination, renforce en même temps le potentiel antitoxique de l'organisme par la quantité de toxine même minime introduite par insertion cutanée.



Conclusions

La cuti-réaction de REH à la toxine diphtérique pure permet de mettre en évidence la présence d'antitoxines diphtériques dans l'organisme.

C'est une méthode d'exécution facile, de lecture rapide.

Elles sert de test de réceptivité à la diphtérie chez les sujets neufs, de test d'immunité chez les vaccinés, les porteurs de germes, les angineux porteurs de germes.

Son emploi systématique a permis d'obtenir des résultats superposables à ceux obtenus avec l'intra-dermo réaction de Schick.

Les avantages qu'elle présente sur l'intra-dermo permettent d'espérer qu'elle entrera dans la pratique courante, facilitant ainsi la lutte contre la diphtérie.

Vu :
Nancy, le 11 juillet 1939,
Le Président de Thèse :
CAU SSADE.

Vu et approuvé :
Nancy, le 12 juillet 1939,
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
SPILLMANN.

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 12 juillet 1939,
Le Recteur de l'Académie :
L. BRUNTZ.
Président du Conseil de l'Université.

Bibliographie

- ANDRIEU et TOURNAIRE. — Sur une cuti-réaction à la toxine diphtérique. (Société de Biologie. Séance du 4 mai 1935).
- CAUSSADE, VÉRAIN et M^{lle} GUIDEVAUX. — Sur la cuti-réaction diphtérique de REH. (Réunion pédiatrique de l'Est, février 1939, et Revue Médicale de Nancy, avril 1939).
- HÉBRANT. — Revue belge de puériculture, N° 4, 1936.
- NÉLIS et VANDENHOUTEN. — La cuti-réaction à la toxine diphtérique. (Société de Biologie. Séance du 8 février 1936, t. CXXI, année 1936, p. 524.
- PARISOT et MELNOTTE. — Les vaccinations antidiphtériques collectives et contrôlées. (Revue d'Hygiène et de Médecine sociales, mars, avril et mai 1936).
- REH. — La cuti-réaction à la toxine diphtérique. (Revue Médicale de la Suisse Romande, N° 4, 25 mai 1934).
- REH. — La cuti-réaction à la toxine diphtérique; essai de simplification du Schick usuel. (Schweizerische Medizinische Wochenschrift, N° 22, juin 1934).
- REH. — La cuti-réaction à la toxine diphtérique. Sa valeur et ses indications. (Annales de l'Institut Pasteur, N° 55, septembre 1935, p. 380).
- REH. — La cuti-réaction à la toxine diphtérique. (Société de Biologie. Séance du 1^{er} juin 1935, p. 520).
- REH. — Le diagnostic de la diphtérie chez les vaccinés. (Presse Médicale, N° 48, 16 juin 1937).
- REH. — Essais de vaccination antidiphtérique chez l'homme par insertions cutanées répétées de toxine diphtérique à pouvoir toxique élevé. (Revue d'Immunologie, N° 4, juillet 1938).

- REH. — La cuti-réaction à la toxine diphtérique, test de réceptivité à la diphtérie. Sa confirmation clinique et expérimentale. (Schweizerische Medizinische Wochenschrift, N° 42, 1938)
- RUELLE. — Contribution au contrôle de la vaccination diphtérique. Bruxelles Médical, N° 21, 22 mars 1936).
- RUELLE et M^{lle} MARYSSAËL. — La réaction de Reh dans la recherche en clinique des sujets réceptifs à la diphtérie. (Bruxelles Médical, N° 6, 12 décembre 1937).
- TRON et TORELLI. — Réaction de Schick et réaction de Reh, tests de réceptivité et d'immunité vis-à-vis de la diphtérie. (Presse Médicale, N° 12, 10 février 1937).
- VANDENHOUTEN. — La cuti-réaction à la toxine diphtérique. (Revue belge de puériculture, juin 1936).
-

Table des Matières

	Pages
Introduction	13
Historique	21
Indications de la cuti-réaction	29
Technique de la réaction de Reh	39
Evolution de la réaction et son interprétation	43
Avantages et inconvénients	47
Résultats	51
Champ d'action de la méthode	55
Conclusions	63
Bibliographie	65



IMPRIMERIE
NANCÉIENNE

